La celiachia 2013

Luigi Benini
UOC Gastroenterologia

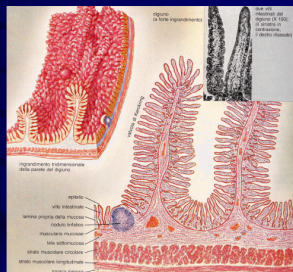
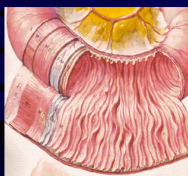
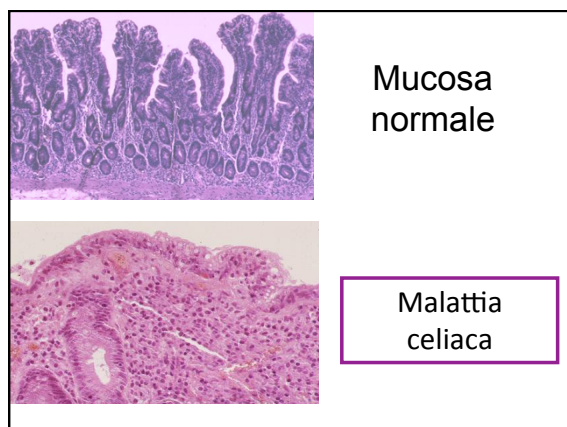
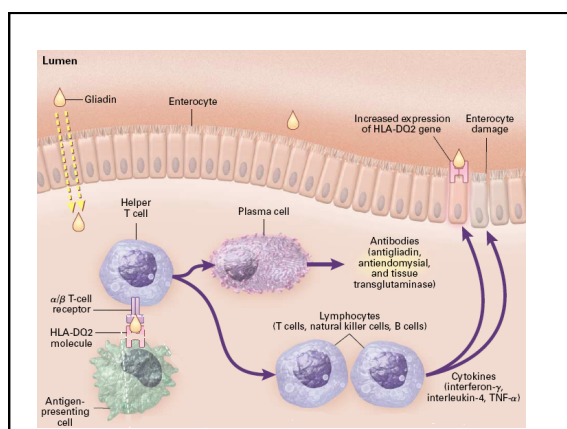
THE DEFINITION OF COELIAC DISEASE

CD is a chronic inflammatory disease characterised by flattened villi on the small bowel mucosa and is induced in genetically susceptible people by the ingestion of proline-rich and glutamine-rich proteins contained in wheat, rye and barley (gluten)

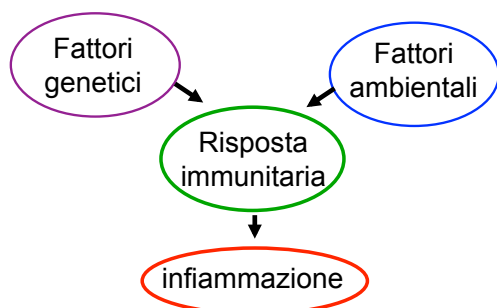
Lancet 2009

Mucosa normale
Malattia celiaca

Atrofia dei villi

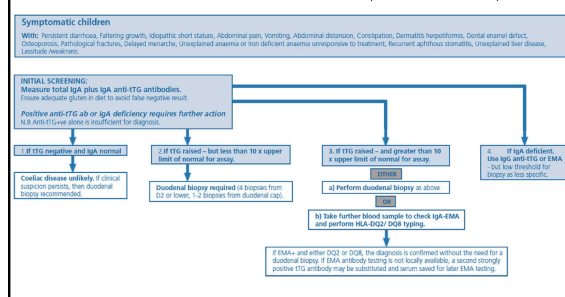
Lumen
Gliadin
Enterocyte
Increased expression of HLA-DQ2 gene
Enterocyte damage
Helper T cell
Plasma cell
Antibodies (antigliadin, antiendomysial, and tissue transglutaminase)
α/β T-cell receptor
HLA-DQ2 molecule
Lymphocytes (T cells, natural killer cells, B cells)
Antigen-presenting cell
Cytokines (interferon-γ, interleukin-4, TNF-α)

Sierologia

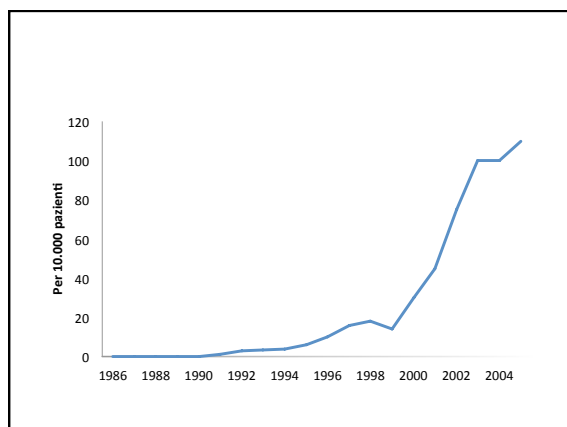
Test	Sensibilità	Specificità	VPPos	VPNeg
IgA endomisio	85-98	97-100	98-100	80-95
IgA tTG	95-98	94-95	91-95	96-98
Antigliadina IgA	75-90	82-95	28-100	65-100
Antigliadina IgG	68-85	73-90	20-95	41-88

Morbo celiaco: patogenesi

Sequenza logica

1. Ricerca anticorpi (max antitransglutaminasi!)
2. Se positiva, biopsia in dieta libera
3. Solo se entrambe positive→ dieta aglutinata

Dieta: utile per la diagnosi?

- Molto costosa.
- Molto pesante, anche socialmente, per il paziente
- Scarso rapporto dieta/sintomi
- Il glutine può causare sintomi aspecifici transitori (es, dopo gastroenterite acuta)
- Facile assunzione inconsapevole di glutine
- Rispondano o no, sono cavoli vostri!

EPIDEMIOLOGIA

- In Italia, la prevalenza nella popolazione 1:150 →380.000
  - 320.000 asintomatici non diagnosticati
  - 57.000 sintomatici odiagnosticati
- Positività di Ac antitranglutaminasi nella popolazione 1:100-120

- 1948 → 1954
- 9133 giovani adulti
- Aviatori

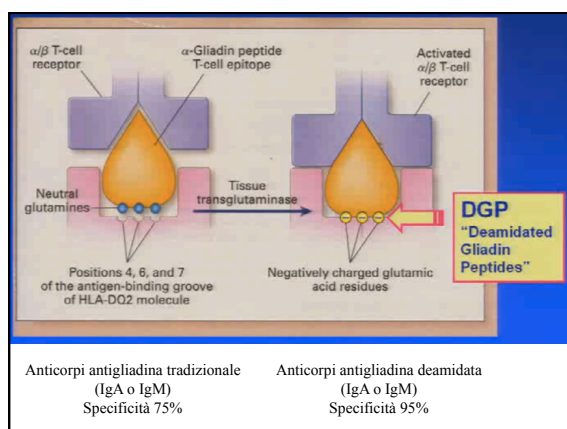
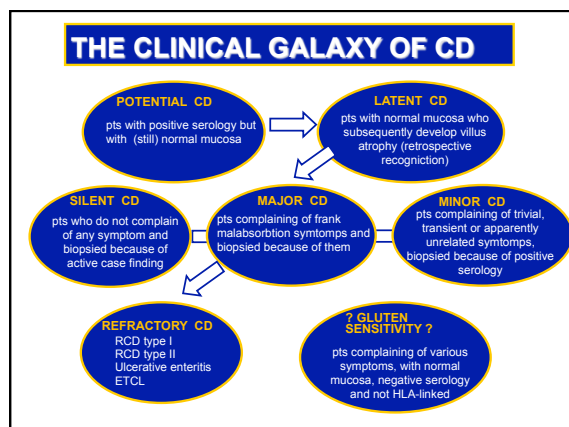
- Sieri raccolti congelati
- 0.2% aTG pos

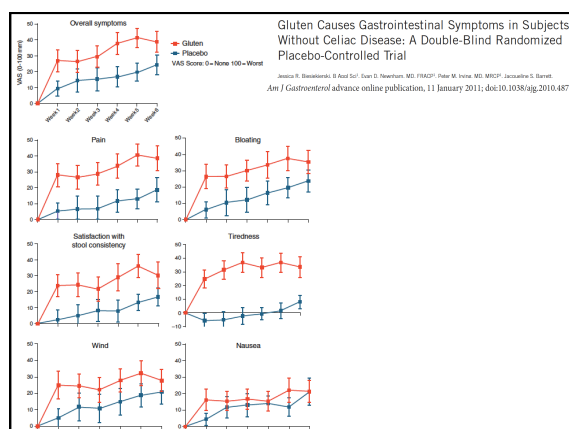
- 2000 → 2010
- Due coorti
  - Simile anno di nascita
  - Simile età al prelievo
- Sieri raccolti e congelati
- 0.9% aTG pos (X 4.5)

CONCLUSIONI
Prevalenza di MC non diagnosticato aumentata di 4 volte in 50 aa
Aumento di 4 volte della mortalità nei soggetti aTG+ non diagnosticati

Rubio-Tapia, Gastroenterol 2009; Lohi APT 2007.

Anticorpi antigliadina tradizionale (IgA o IgM) Specificità 75%

Anticorpi antigliadina deamidata (IgA o IgM) Specificità 95%

Peptidi "tossici": glutine

- Gliadina (*frumento*) : frazione alcol-solubile del glutine
- 4 sottofrazioni: alfa, beta, gamma, omega
- Prolamine: segale, orzo, farro, *avena*
- gli aminoacidi sono privi di tossicità
- la digestione pepsinica e triptica mantiene la tossicità dei peptidi contenuti in alcuni cereali tossici

Malattia celiaca

- esordio in qualsiasi età
- talora "acuto" e severo, ma più spesso lento e subdolo
- quadri clinici variabili,
  - classici (malassorbimento)
  - atipici o pauci- oligosintomatici
- andamento cronico
- outcome in funzione della diagnosi e della adesione alla terapia (dieta)

Cereali e celiachia

VIETATO	PERMESSI
Frumento	Riso
Orzo	Mais
Segale	Miglio
Farro	Avena*
grano saraceno	
Sorgo	
Kamut	
Spelta	

MALATTIA CELIACA

Manifestazioni cliniche

- dipendenti dal malassorbimento
- indipendenti dal malassorbimento

glossite, stomatite (vit B)

osteopenia, fratture (vit d, Ca)

malnutrizione

pigmentazioni cutanees

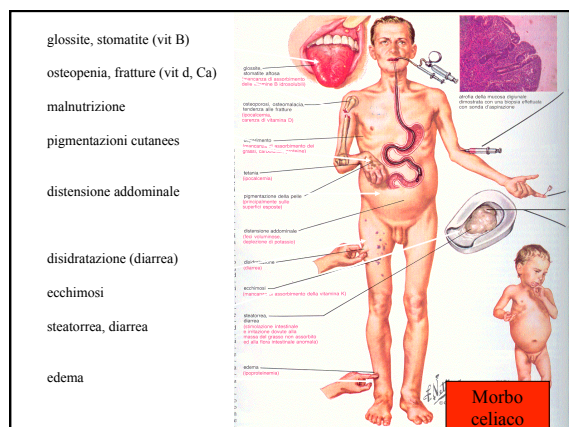
distensione addominale

disidratazione (diarrea)

ecchimosi

steatorrea, diarrea

edema

Morbo celiaco

MALATTIA CELIACA: quadri clinici

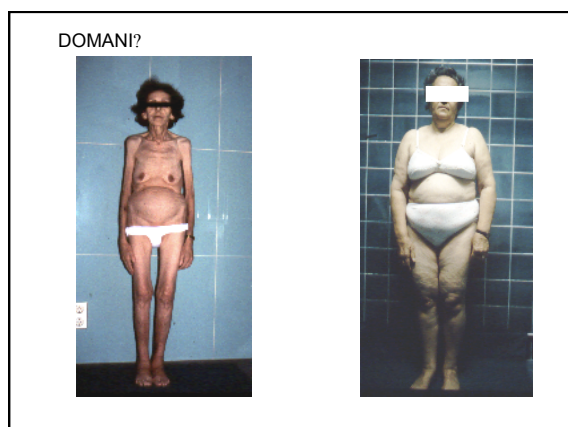
- diarrea
- steatorrea
- malnutrizione

l' eccezione

- anemia lieve
- dispepsia, meteorismo
- dolori addominali
- osteopenia
- altri sintomi sfumati

la regola

OGGI….

DOMANI?

Carenze singole o combinate

- Proteine/calorie → amenorrea, infertilità, impotenza
- fe, folati, vit B_{12} → anemie, glossite
- vit. D → osteopatia, tetania
- vit. K → diatesi emorragica
- vit. A → emeralopia, dermatite
- vit. B → cheilite, dermatite, neuropatia

problemi in donne in età fertile

- amenorrea
- infertilità
- ritardo di crescita intrauterina
- basso peso alla nascita (figli)
- aborti spontanei ricorrenti

Da: Norgard et al AJG 1999; Gasbarrini et al, 2002

manifestazioni extraintestinali

Ematologiche

- Anemia ferro, folati, B12 (??)
- Emorragie vit K, rara trombocitopenia (folati)
- Piastrinosi iposplenismo
- anomalie emazie iposplenismo

Il MC va considerato nelle anemie sine causa. Anemia sideropenica frequente alla diagnosi (60%)

ANEMIA

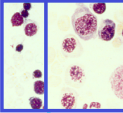
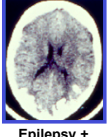
- Generalmente si risolve con l'introduzione della dieta priva di glutine
  - –80% entro 6 mesi
  - –95% dopo 12 mesi

GASTROENTEROLOGY 2005;128:S92–S97

Neurologic Presentation of Celiac Disease

KHALAFALLA O. BUSHARA

- cerebellar ataxia
- peripheral neuropathy
- epilepsy
- Dementia
- Depression
- migraine,
- encephalopathy
- chorea
- brain stem dysfunction
- myelopathy
- mononeuritis multiplex
- Guillain–Barré–like syndrome
- neuropathy with positive antiganglioside antibodies

manifestazioni extraintestinali- 2

MUSCOLARI

- astenia muscolare — IpoK^{+}, ipotrofia
- ipotrofia muscolare — malassorb, malnutrizione
- Tetania — malass Ca^{++}, Mg^{++}, vit D

OSSEE

- Osteopenia — Malass Ca^{++} , vit D
- Osteoartropatia — scon
- fratture patologiche — osteopatia severa

Monitoraggio e follow-up

• 1° mese	• verifica della sintomatologia
• 3-6 mesi	• correzione di eventuali deficit
• 6 mesi	• tests sierologici (IgA-AGA)
• 12 mesi	• *rifare biopsia per oggettivare la risposta alla dieta senza glutine*
• ogni 2 anni	• follow-up clinico e lab programmato

Indicazione per anticorpi anti DG

- Gli IgA anti TTG rimangono i più affidabili
- La sierologia anti DG serve
  - A smentire definitivamente un antigliadina positivo (es, paz anti TTG neg)
  - Ulteriore supporto a un anti TTG pos (il paz rifiuta la biopsia)
  - Deficit di IgA

Altri aspetti del management

- esegui uno screening sierologico nei familiari
- verifica e monitorizza la densità ossea
- in caso di malattie intercorrenti severe, prospetta un attivo intervento nutrizionale-idroelettrolitico
- considera la coesistenza di patologia maligna o di altre malattie nei pazienti più anziani
- programma un follow-up soprattutto per verificare e promuovere la compliance

Morbo celiaco: sempre e per tutta la vita ?

- in circa il 10-20% dei bambini con celiachia si sviluppa una malattia "latente" e sembra prodursi una "tolleranza" al glutine; durante l'adolescenza stanno "bene"
- molti adolescenti stanno apparentemente bene anche senza dieta, ma alterazioni ematologiche, biochimiche e morfologiche sono spesso presenti
- la malattia celiaca però può comparire "de novo" in qualsiasi momento della vita
- la reiterazione dell'assunzione di glutine fa "riesplodere" la malattia nella maggior parte dei casi

Morbo celiaco: prognosi

- Fattori condizionanti:
  - diagnosi corretta e precoce
  - assenza di malnutrizione
  - aderenza alla dieta senza glutine
- tutte o quasi le manifestazioni cliniche regrediscono con dieta aglutinata stretta
- circa il 75-85% dei pazienti adulti si attiene alla dieta: in questi pazienti la sopravvivenza a 5 anni è eguale a quella della popolazione generale
- lo sviluppo e la crescita nei bambini è normale se dieta aglutinata stretta

MC non responsivo o refrattario

- 90% dei MC rispondono alla dieta aglutinata
- 10% sono non responsivi
- 1% hanno MC refrattario
  - Enteropatia sintomatica, severa Marsh 3)
  - Nonostante 6→12 mesi di dieta aglutinata stretta
  - E in assenza di un linfoma manifesto

Morbo Celiaco non responsivo

- Persistenza di sintomi, segni o anomalie laboratorio
- Consistenti con MC attivo
- Nonostante 6 →12 mesi di dieta priva di glutine
- 10% dei MC
  - Non vero MC
  - Non vera dieta aglutinata
  - Non solo MC (II diagnosi)
  - non sensibilità al glutine
  - MC refrattario

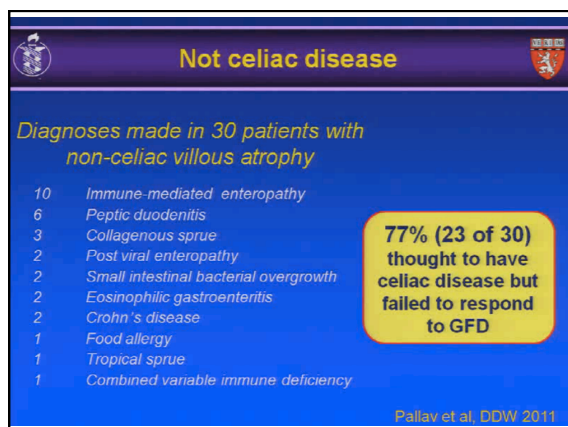
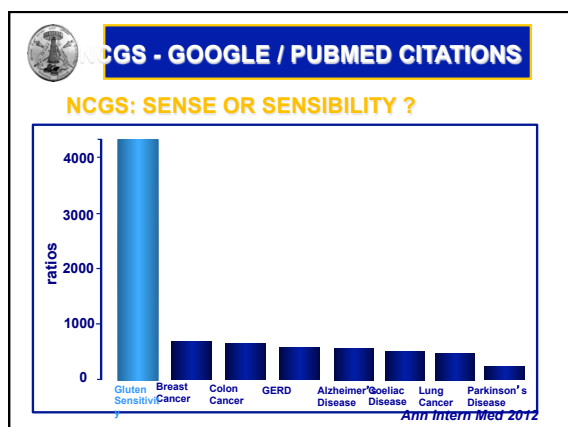
Scarsa compliance e dieta

- Scarsa disponibilità di prodotti gluten-free
- Scadente palatabilità
- Inadequata informazione sul contenuto in glutine di cibi
- Inadequata informazione iniziale fornita dal medico
- Rifiuto del ruolo di malato

Cause di celiachia poco responsiva

- Ingestione di glutine (consapevole o no)
- Diagnosi non corretta
  - Colite microscopica
  - Intolleranza primaria al lattosio
  - Insufficienza pancreatica
  - Sovraccrescita batterica
  - Malattia infiammatoria cronica intestinale
  - Sindrome dell'intestino irritabile

Oppure: ALTRE DIAGNOSI

- Intolleranza anche ad altri alimenti (es., fruttosio, sorbitolo, latte, soia)
- Incontinenza fecale
- Sprue collagenosica
- Enteropatia autoimmune
- Celiachia refrattaria (con o senza cellule T monoclonali)
- Linfoma a cellule T associato all'enteropatia

Morbo celiaco: valorizzare alcune "piccole" cose e non banalizzarne altre !

- valorizzare sintomi anche sfumati
- valorizzare segni modesti di deficit anche singoli
- valorizzare il significato di altre patologie, come "spie" di un disordine immunologico
- valorizzare la presenza di aborti o infertilità
- non "banalizzare" il riscontro di anemia né di osteoporosi "precoce"
- usare alcune precauzioni nel definire come funzionali dei disturbi addominali *(riferirsi a criteri condivisi)*